

УДК 547.537.9

DOI: 10.31040/2222-8349-2020-0-1-22-26

СИНТЕЗ ЦИКЛОПЕНТЕНОФУЛЛЕРЕНОВ НА ОСНОВЕ ЭНДИКОВОГО АНГИДРИДА

© А.Ф. Мухаметьянова, И.М. Сахаутдинов

Актуальным и перспективным объектом для создания нового поколения материалов и лекарственных средств в последнее время являются производные фуллеренов. Интерес к синтезу новых конъюгатов фуллерена C_{60} вызван тем, что они являются самыми мощными среди антиоксидантов и препятствуют быстрому старению и развитию заболеваний, в том числе сердечнососудистых и онкологических. Эксперименты на животных показывают, что соединения фуллерена повышают их устойчивость к оксидативным стрессам и препятствуют протеканию нейродегенеративных процессов. Интерес к химии соединений, включающих норборненовый (бицикло[2.2.1]гепт-2-еновый) фрагмент обусловлен разнообразным биологическим действием производных промышленно доступного ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-эндо-2,3-дикарбоновой (эндиковой) кислоты. В частности, многочисленные имиды на основе ангидрида обладают психотропным, антидепрессантным действием, используются как противоритмические, жаропонижающие, седативные и противовоспалительные средства. Для получения новых алленоатов с норборненовым фрагментом нами синтезированы имиды эндикового ангидрида путем прямого сплавления с такими аминокислотами, как аминовалерьяновая и капроновая. Дальнейшие трансформации полученных кислот приводят к образованию кетенов, олефинирование которых реакцией с метил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетатом в присутствии триэтиламина по Виттигу дает новые алленоаты с норборненовым фрагментом.

Известно, что алленоаты, активированные нуклеофильной атакой фосфина по центральному sp -гибризованному атому, успешно применяются как трехатомные строительные блоки в реакциях циклоприсоединения к электронодефицитным алкенам с образованием ненасыщенных пятичленных циклов. Однореакторное получение алленоатов и хорошие выходы конъюгатов фуллерена C_{60} фосфин-катализируемой реакцией [3+2] –циклоприсоединения к фуллереновой сфере – делают данный подход конкурентноспособным для получения монозамещенных производных фуллерена.

В результате фосфин-катализируемого [3+2] присоединения алленоатов к фуллереновому каркасу как диполярофилу, синтезированы с хорошим выходом новые моноаддукты фуллерена C_{60} . Вещества выделяли в индивидуальном виде колоночной хроматографией. Полученные соединения обладают хорошей растворимостью в органических растворителях, что расширяет возможности последующих трансформаций и рассмотрения их в качестве перспективных мономеров.

Ключевые слова: эндиковый ангидрид, норборнен, аминокислоты, фуллерен, конъюгаты фуллерена, циклопентенофуллерены.

Введение. Известно, что фуллерен C_{60} и многие его производные обладают необычно высокой способностью улавливать свободные радикалы. Эксперименты на животных показывают повышение их устойчивости к оксидативным стрессам и препятствуют протеканию нейродегенеративных процессов, что может снизить риск возникновения болезни Паркинсона и синдромом Альцгеймера [1, 2]. Цель настоящей работы – синтез новых конъюгатов фуллерена путем

фосфин-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения алленоатов из эндикового ангидрида.

Результаты и их обсуждение. Для получения новых алленоатов с норборненовым фрагментом из ранее синтезированных имидов **1a, b** эндикового ангидрида провели реакцию олефинирования с метил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетатом в присутствии триэтиламина по Виттигу (рис. 1).

МУХАМЕТЬЯНОВА Айсылу Фанилевна, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: afmhim@bk.ru

САХАУТДИНОВ Ильшат Маратович, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: ioh039@mail.ru

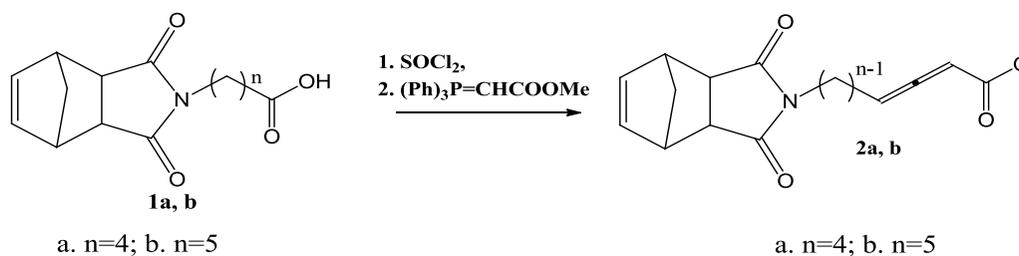


Рис. 1. Новых алленоаты с норборненовым фрагментом

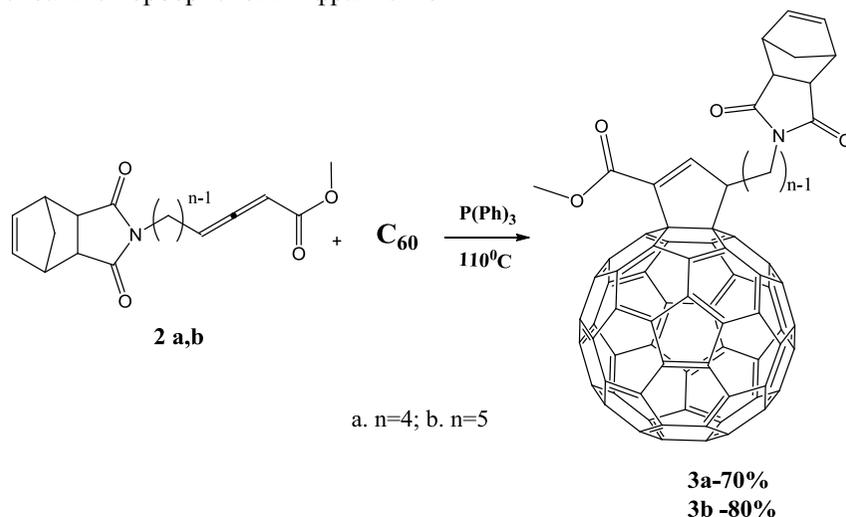


Рис. 2. Синтез новых моноаддуктов фуллерена C₆₀ 3a,b

Строение соединения **2a, b** доказано спектральными методами анализа. В спектре ЯМР ¹H характерные сигналы двух протонов алленового фрагмента наблюдаются в области от δ 5.56 до δ 5.92 м.д. В спектре ЯМР ¹³C характерные сигналы терминальных алленовых углеродов – в области от δ 88.17 до 96.06 м.д. Также обнаруживается сигнал центрального алленового углеродного атома всех алленоатов в области от δ 208.69 до δ 212.54 м.д. [3–6].

Известно, что алленоаты, активированные нуклеофильной атакой фосфина по центральному sp-гибризованному атому, успешно применяются как трехатомные строительные блоки [7] в реакциях циклоприсоединения к электронодефицитным алкенам с образованием ненасыщенных пятичленных циклов [8–10].

В результате фосфин-катализируемого [3+2] – присоединения алленоатов **2a,b** к фуллереновому каркасу, как диполярофилу, синтезированы с хорошим выходом новые, хорошо растворимые в органических растворителях моноаддукты фуллерена C₆₀ **3a,b**. Вещества выделяли в индивидуальном виде колоночной хроматографией на силикагеле (рис. 2).

Экспериментальная часть. ИК спектры записывали на приборе IR-Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в вазелиновом масле. Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker-AM 500 с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H), 125.76 МГц (¹³C), внутренний стандарт – тетраметилсилан (ТМС). За ходом реакции следили с использованием тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А, вещества обнаруживали с помощью УФ-облучения, паров йода, опрыскивания пластинок раствором нингидринового проявителя или раствором анисового альдегида с последующим нагреванием при 100-120°C. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре LCMS-2010EV фирмы Shimadzu в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД). Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле «Chemapol» с размером частиц 40/100 мкм. Элементный анализ выполнен с помощью автоматического CHNS-анализатора EURO EA – 3000.

Общая методика получения алленоатов межмолекулярной реакцией Виттига. К суспензии 1 г аминвалерьяновой или аминокaproновой кислоты в 10 мл сухого хлористого

метилена добавляли пятикратный избыток оксалилхлорида и оставили на ночь. Растворитель и избыток оксалилхлорида упаривали на роторном испарителе. Хлорангидрид далее использовали без дополнительной очистки. К раствору метил (трифенилфосфоранилиден)ацетата в CH_2Cl_2 прикапывали эквимольное количество Et_3N , раствор охлаждали до -5°C . К этому раствору медленно по каплям добавляли охлажденный раствор хлорангидрида *N*-замещенной аминокислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч. Растворитель отгоняли, продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат, 4:1).

Метил-7-(1,3-диоксо-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)гепта-2,3-диеноат (2а). Выход, 1.03 г (90%), прозрачное масло. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 728, 1162, 1263, 1398, 1439, 1688, 1763, 1975. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.51-1.61 м (4H, $2\text{C}^{6,7}\text{H}_2$), 1.62 д (1H^a , C^8H_2 , J 8.7 Гц), 1.71 д (1H^b , C^8H_2 , J 7.3 Гц), 2.08 м (2H, C^5H_2), 3.23 с (2H, $\text{C}^{3a,7a}\text{H}$), 3.36 с (2H, $2\text{C}^{4,7}\text{H}$), 3.71 с (3H, $\text{C}^{1''}\text{H}_3$), 5.58 м (2H, $\text{C}^{2',4'}\text{H}$), 6.03 с (2H, $2\text{C}^{5,6}\text{H}$); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.87, 25.82, 26.79, 44.90, 45.71, 52.02, 52.24, 88.57, 94.32, 134.42, 164.44, 177.68, 212.23.

Метил-8-(1,3-диоксо-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-ил)окта-2,3-диеноат (2b). Выход, 0.5 г (70%), прозрачное масло. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 724, 1162, 1263, 1398, 1437, 1698, 1763, 1959. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.31-1.43 м (6H, $3\text{C}^{6',7',8'}\text{H}_2$), 1.48 д (1H^a , C^8H_2 , J 8.6 Гц), 1.68 д (1H^b , C^8H_2 , J 8.6 Гц), 2.08 м (2H, C^5H_2), 3.19 с (2H, $\text{C}^{3a,7a}\text{H}$), 3.34 с (2H, $2\text{C}^{4,7}\text{H}$), 3.68 с (3H, $\text{C}^{1''}\text{H}_3$), 5.52 м (2H, $2\text{C}^{2',4'}\text{H}$), 6.03 с (2H, $2\text{C}^{5,6}\text{H}$); Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 25.75, 26.85, 26.97, 37.92, 44.85, 45.67, 51.98, 52.20, 88.17, 94.86, 134.40, 166.51, 177.52, 212.28.

Методика получения циклопентенофуллеренов C_{60} 3 а, б

Фуллерен C_{60} 0.14 ммоль (100 мг) предварительно (за 12 часов) растворяли в 35 мл толуола. Алленоаты **2а, б** 0.14 ммоль, растворенные при комнатной температуре в 5 мл толуола, добавляли к фуллерену C_{60} . Затем вводили эквимольное количество PPh_3 и кипятили с обратным холодильником на магнитной мешалке (300 об/мин) в течение 12 часов. Соединения **3а, б** выделяли в индивидуальном виде с помощью флэш хроматографии (элюент: толуол, петролейный эфир/этилацетат 4/1).

1'-Метилкарбонил-3'-(3'-(1,3-диоксо-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-2(3H)-ил)н-пропил)-1'-циклопентено[4',5':1f,2f][60] фуллерен (3а). Выход 0.1 г (70%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.51 м (2H, $\text{C}^{2''}\text{H}_2$), 1.57 д (1H^a , C^8H_2 , J 7.4 Гц), 1.72 д (1H^b , C^8H_2 , J 9.0 Гц), 2.02 м (1H, $\text{C}^{3''}\text{H}^a$), 2.48 м (1H, $\text{C}^{3''}\text{H}^b$), 3.36 с (2H, $2\text{C}^{4,7}\text{H}$), 3.37 м (2H, $\text{C}^{1''}\text{H}_2$), 3.54 с (2H, $2\text{C}^{3a,7a}\text{H}$), 3.71 с (3H, CH_3), 4.62 м (1H, $\text{C}^{1'}\text{H}$), 6.07 с (2H, $2\text{C}^{5,6}\text{H}$), 7.65 м (1H, $\text{C}^{2'}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.89, 26.81, 32.63, 45.64, 45.77, 52.27, 52.68, 57.06, 76.22, 77.24, 128.46, 128.56, 131.20, 132.07, 132.15, 133.93, 134.41, 134.53, 134.62, 134.79, 134.95, 135.95, 135.56, 135.95, 136.14, 139.28, 139.40, 139.83, 140.15, 141.57, 141.65, 141.91, 142.02, 142.16, 142.24, 142.43, 142.63, 142.68, 142.73, 143.07, 143.10, 144.37, 145.25, 145.88, 146.07, 147.22, 147.29, 147.99, 148.11, 150.49, 150.86, 156.72, 163.98, 177.57.

1'-Метилкарбонил-3'-(4'-(1,3-диоксо-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-2(3H)-ил)н-бутил)-1'-циклопентено[4',5':1f,2f][60]фуллерен (3б). Выход 0.136г (80%). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., J/Гц: 1.22 с (2H, $\text{C}^{1''}\text{H}_2$), 1.50 м (2H, $\text{C}^{3''}\text{H}_2$), 1.66 д (1H^a , C^8H_2 , J 7.4 Гц), 1.71 д (1H^b , C^8H_2 , J 9.0 Гц), 2.12 м (1H, $\text{C}^{2''}\text{H}^a$), 2.58 м (1H, $\text{C}^{2''}\text{H}^b$), 3.27 с (2H, $2\text{C}^{4,7}\text{H}$), 3.39 м (2H, $\text{C}^{4''}\text{H}_2$), 3.56 с (2H, $2\text{C}^{3a,7a}\text{H}$), 3.70 с (3H, CH_3), 5.24 м (1H, $\text{C}^{1'}\text{H}$), 6.02 с (2H, $2\text{C}^{5,6}\text{H}$), 7.62 м (1H, $\text{C}^{2'}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 19.87, 20.02, 29.26, 32.47, 44.88, 45.70, 52.27, 53.50, 69.47, 76.22, 77.24, 94.54, 120.71, 128.54, 128.64, 131.71, 132.07, 132.44, 133.47, 134.09, 134.42, 134.53, 134.62, 134.79, 134.95, 135.95, 135.56, 135.95, 136.14, 139.28, 139.40, 139.83, 140.15, 141.57, 141.65, 141.91, 142.02, 142.16, 142.24, 142.43, 142.63, 142.68, 142.73, 143.07, 143.10, 144.37, 145.25, 145.88, 146.07, 147.22, 147.29, 147.99, 148.11, 150.49, 150.86, 156.72, 166.30, 177.68.

Заключение. Таким образом, путем фосфин-катализируемой функционализации ядра C_{60} алленоатами, мы показали возможность синтеза новых конъюгатов фуллерена C_{60} с норборненовым фрагментом. Соединения отличаются хорошей растворимостью в органических растворителях, что расширяет перспективы последующих трансформаций и рассмотрения их в качестве многообещающих мономеров

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУН

Уфимского института химии УФИЦ РАН по теме «Создание материалов с заданными функциональными свойствами электропроводимость, антикоррозионность и биологическая активность» (№ гос. регистрации АААА-А19-119020890014-7). Спектральная часть исследования проведена на оборудовании ЦКП «Химия» УФИЦ РАН.

Литература

1. Пальчиков В.А., Зленко Е.Т., Дульнев П.Г., Касьян А.О., Крищик О.В., Пришляк И.С., Тарабара И.Н., Касьян Л.И. Синтез и нейротропная активность соединений, включающих норборненовый и сульфолановый фрагменты // Журнал орг. и фарм. химии. 2011, Т. 9. Вып. 36. С. 31–37.
2. Тарабара И.Н., Зленко Е.Т., Бондаренко Я.С., Крищик О.В., Касьян Л.И. Синтез и нейротропная активность производных эндиковых ангидридов // Журнал орг. и фарм. химии. 2006. Т. 4, Вып. 14. С. 54–59.
3. Malikova R.N., Sakhautdinov I.M., Abdullin M.F., Mukhametyanova A.F., Yunusov M.S. Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives from 2,3-dienoates of methylmaleopimarate // Chem. Nat. Compd. 2017. V. 53. P. 341–344.
4. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Batyrshin I.R., Fatykhov A.A., Suponitsky K.Yu., Yunusov M.S. Synthesis of pyrazoles based on functionalized allenates // Heterocycles. 2014. V. 89. P. 64–651.
5. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Gibadullina G.G., Zakiryanova O.V., Yunusov M.S. Synthesis of a 2,3-dienoate based on methyl maleopimarate // Chem. Nat. Compd. 2015. V. 51. P. 383–384.
6. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Malikova R.N., Fatykhov A.A., Yunusov M.S. Synthesis of new pyrazole–methylmaleopimarate conjugates // Chem. Nat. Compd. 2016. V. 4. P. 651–655.
7. Krause N., Hashmi A.S., Weinheim K. Modern allene chemistry // Wiley-VCH. 2004. Vol. 1, 2. ISBN: 978-3-527-30671-8.
8. Ikuma N., Inaba S., Kokubo K., Oshima T. First synthesis and aggregation behaviour of periconjugated triazoliumfullerene // Chem. Commun. 2014. V. 50. P. 581–583.
9. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Akchurina O.V., Petrova S.F., Yunusov M.S. Synthesis of new lipophilic rosin-based methanofullerenes from bromo and chloromethylketones N-substituted proteinogenic amino acids // Lett. Org. Chem. 2017. V. 14. P. 575–584.
10. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Nugumanov T.R., Biglova Yu.N., Atangulov A.B., Yunusov M.S. Bingel cycloaddition of n-maleopimarimidesubstituted amino-acid chloromethylketones to

fullerene C₆₀ // Chem. Nat. Compd. 2018. V. 54. P. 481–486.

References

1. Palchikov V.A., Zlenko E.T., Dulnev P.G., Kasyan A.O., Krishchik O.V., Prishlyak I.S., Tarabara I.N., Kasyan L.I. Synthesis and neurotropic activity of conjugates with norbornene and sulfolane fragments. Zhurnal organicheskoy i farmatsevticheskoy khimii, 2011, vol. 9, no. 36, pp. 31–37.
2. Tarabara I.N., Zlenko E.T., Bondarenko Ya.S., Krishchik O.V., Kasyan L.I. Synthesis and neurotropic activity of endic anhydride derivatives. Zhurnal organicheskoy i farmatsevticheskoy khimii, 2006, vol. 4, no. 14, pp. 54–59.
3. Malikova R.N., Sakhautdinov I.M., Abdullin M.F., Mukhametyanova A.F., Yunusov M.S. Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives from 2,3-dienoates of methylmaleopimarate. Chem. Nat. Compd., 2017, vol. 53, pp. 341–344.
4. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Batyrshin I.R., Fatykhov A.A., Suponitsky K.Yu., Yunusov M.S. Synthesis of pyrazoles based on functionalized allenates. Heterocycles, 2014, vol. 89, pp. 64–651.
5. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Gibadullina G.G., Zakiryanova O.V., Yunusov M.S. Synthesis of a 2,3-dienoate based on methyl maleopimarate. Chem. Nat. Compd., 2015, vol. 51, pp. 383–384.
6. Sakhautdinov I.M., Gumerov A.M., Malikova R.N., Fatykhov A.A., Yunusov M.S. Synthesis of new pyrazole–methylmaleopimarate conjugates. Chem. Nat. Compd., 2016, vol. 4, pp. 651–655.
7. Krause N., Hashmi A.S., Weinheim K. Modern allene chemistry. Wiley-VCH, 2004. Vols 1, 2. ISBN: 978-3-527-30671-8.
8. Ikuma N., Inaba S., Kokubo K., Oshima T. First synthesis and aggregation behaviour of periconjugated triazoliumfullerene. Chem. Commun., 2014, vol. 50, pp. 581–583.
9. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Akchurina O.V., Petrova S.F., Yunusov M.S. Synthesis of new lipophilic rosin-based methanofullerenes from bromo and chloromethylketones N-substituted proteinogenic amino acids. Lett. Org. Chem., 2017, vol. 14, pp. 575–584.
10. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Nugumanov T.R., Biglova Yu.N., Atangulov A.B., Yunusov M.S. Bingel cycloaddition of n-maleopimarimidesubstituted amino-acid chloromethylketones to fullerene C₆₀. Chem. Nat. Compd., 2018, vol. 54, pp. 481–486.


SYNTHESIS OF CYCLOPENTENOFULLERENES WITH NORBORNENE FRAGMENT

© **A.F. Mukhametyanova, I.M. Sakhautdinov**

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

Actual and promising object for creating a new generation of materials and medicines in recent years are fullerene derivatives. The interest in the synthesis of new fullerene C_{60} conjugates is due to the fact that they are the most powerful among antioxidants and that prevent the rapid aging and development of diseases, including cardiovascular and oncological ones. Animal experiments show that fullerene compounds increase their resistance to oxidative stress and inhibit neurodegenerative processes. Interest in the chemistry of compounds including the norbornene (bicyclo [2.2.1] hept-2-ene fragment) is due to the diverse biological effect of derivatives of the commercially available bicyclo [2.2.1] hept-5-en-endo-2,3-dicarboxylic (endic) anhydride) acid. In particular, numerous anhydride-based imides have a psychotropic, antidepressant effect and are used as antiarrhythmic, antipyretic, sedative and anti-inflammatory drugs. To obtain new allenates with a norbornene fragment, we synthesized imides of endic anhydride by direct fusion with amino acids such as aminovalerianic and caproic. Further transformations of the obtained acids lead to the formation of ketenes, the olefination of which by reaction with methyl 2-(triphenylphosphoranilidene) acetate in the presence of Wittig triethylamine gives new allenates with a norbornene fragment.

It is known that allenates activated by a nucleophilic attack of phosphine at a central sp-hybridized atom are successfully used as triatomic building blocks in cycloaddition reactions to electron-deficient alkenes with the formation of unsaturated five-membered rings. The single-reactor production of allenates and good yields of C_{60} fullerene conjugates by the phosphine-catalyzed reaction [3 + 2] – cycloaddition to the fullerene sphere make this approach competitive for the preparation of monosubstituted fullerene derivatives.

As a result of the phosphine-catalyzed [3+2]– addition of allenates to the fullerene backbone, as a dipolarophile, new monoducts of fullerene C_{60} were synthesized in good yield. Substances were isolated individually by column chromatography. The resulting compounds have good solubility in organic solvents, which expands the prospects for subsequent transformations and considering them as promising monomers.

Key words: endic anhydride, norbornene, fullerene, fullerene conjugates, cyclopentenofullerenes.